

**Family list**

20 family members for:

**JP4327564**

Derived from 14 applications.

- 1 ACYLAMINOPHENOLDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DIESE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN**  
**ACYLAMINOPHENOLDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DIESE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN**  
Publication info: AT109766T T - 1994-08-15
- 2 New acylaminophenol compounds, process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them**  
Publication info: AU643368 B2 - 1993-11-11
- 3 NEW ACYLAMINOPHENOL COMPOUNDS, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM**  
Publication info: AU1146992 A - 1992-09-10
- 4 ACYCLAMENOPHENOL DERIVATIVES, A PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF AND THE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM**  
Publication info: CA2062437 A1 - 1992-09-09
- 5 Acylaminophenol compounds**  
Publication info: DE69200311D D1 - 1994-09-15  
DE69200311T T2 - 1995-03-30
- 6 Acylaminophenol compounds**  
Publication info: DK508842T T3 - 1995-01-02
- 7 Aminoacylphenol derivatives, process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them**  
Publication info: EP0508842 A1 - 1992-10-14  
EP0508842 B1 - 1994-08-10
- 8 Acylaminophenol compounds**  
Publication info: ES2062870T T3 - 1994-12-16
- 9 Acylaminophenol compounds**  
Publication info: FR2673625 A1 - 1992-09-11  
FR2673625 B1 - 1993-05-07
- 10 "New acylaminophenol compounds, process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them"**  
Publication info: IE65579 B1 - 1995-11-01  
IE920719 A1 - 1992-09-09
- 11 NEW ACYLAMINOPHENOL COMPOUNDS, METHOD OF MANUFACTURING SAME AND MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING SAME**  
Publication info: JP1978012C C - 1995-10-17  
JP4327564 A - 1992-11-17  
JP7000587B B - 1995-01-11
- 12 ACYLAMINOPHENOL DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF**  
Publication info: NZ241864 A - 1993-10-26
- 13 Acylaminophenol compounds**  
Publication info: US5254590 A - 1993-10-19
- 14 ACYLAMINOPHENOL COMPOUNDS, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM**  
Publication info: ZA9201703 A - 1992-11-25

**BEST AVAILABLE COPY**

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-327564

(43) 公開日 平成4年(1992)11月17日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 233/25		7106-4H		
A 6 1 K 31/165	A B X	8413-4C		
	A D N	8413-4C		
C 0 7 C 231/14				
233/27		7106-4H		
審査請求 有 請求項の数15(全 21 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願平4-49817	(71) 出願人	590003559 アデール エ コンパニー フランス国クールベボワ セデックス, リ ユ カルル エベル, 1
(22) 出願日	平成4年(1992)3月6日	(72) 発明者	シャルル マラン フランス国フルスネ, アレ トラヴェルシ エル 3
(31) 優先権主張番号	9 1 0 2 8 0 0	(72) 発明者	ジャン - ミシエル ラコスト フランス国スヴル, リユ プランカ 103
(32) 優先日	1991年3月8日	(72) 発明者	ジャン - ポール ヴイレ フランス国シャトネ - マラブリイ, リ ユ デ ヴアレ 21
(33) 優先権主張国	フランス (F R)	(74) 代理人	弁理士 浅村 皓 (外3名) 最終頁に続く

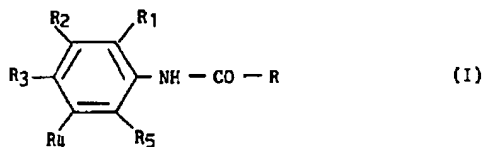
(54) 【発明の名称】 新規アシルアミノフェノール化合物、それらの製造方法およびこれらの化合物を含有する医薬組成物

(57) 【要約】

【目的】 本発明は新規なアシルアミノフェノール化合物、これらの化合物の製造方法およびこれらの化合物を含有する医薬組成物に関するものである。

【構成】 本発明に係る化合物は、下記式 (I) で示される化合物、それらの異性体およびそれらの塩である：

【化1】



式中、Rは、高級アルキル基、1-（高級アルキル）低級シクロアルキル-1-イル基または1個あるいは2個以上の二重結合を有する高級アルケニル基を表わし、そして

(イ) R<sub>3</sub>はヒドロキシルを表わし、R<sub>1</sub>およびR<sub>5</sub>は異なっており、それぞれ水素または低級アルキルを表わし、そしてR<sub>4</sub>およびR<sub>6</sub>は同一または異なり、それぞれ低級アルキルまたはアルコキシを表わすか、または

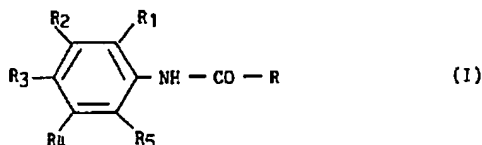
(ロ) R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はヒドロキシル基を表わし、そしてR<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、同一または異なり、それぞれ低級アルキルまたはアルコキシを表わす。

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式(I)で示される化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマーおよびエピマー、そのシス/トランス異性体ならびに医薬的に許容される塩基によるその付加塩:

## 【化1】



式中、Rは直鎖状または分子鎖状(C<sub>8</sub>~C<sub>21</sub>)アルキル基、直鎖状または分子鎖状1-[(C<sub>8</sub>~C<sub>21</sub>)アルキル](C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル-1-イル基あるいは1~3個の二重結合を有する直鎖状または分枝鎖状(C<sub>8</sub>~C<sub>21</sub>)アルキル基を表わし、そして

(イ) R<sub>3</sub>はヒドロキシル基を表わし、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は異なっており、それぞれ水素原子あるいは直鎖状または分枝鎖状(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル基を表わし、そしてR<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は同一または異なり、それぞれ直鎖状または分枝鎖状(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル基あるいは直鎖状または分枝鎖状(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基を表わすか、あるいは

(ロ) R<sub>1</sub>およびR<sub>4</sub>は同時に、ヒドロキシル基を表わし、そしてR<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>5</sub>は、同一または異なり、それぞれ直鎖状または分枝鎖状(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル基あるいは直鎖状または分枝鎖状(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基を表わす。

【請求項2】 式(I)において、R<sub>3</sub>がヒドロキシル基を表わす化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマーおよびエピマー、そのシス/トランス異性体、ならびに医薬的に許容される塩基によるその付加塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 式(I)において、R<sub>1</sub>およびR<sub>4</sub>が同時に、ヒドロキシル基を表わす化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマーおよびエピマー、そのシス/トランス異性体ならびに医薬的に許容される塩基によるその付加塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】 式(I)において、R<sub>3</sub>がヒドロキシル基を表わし、そしてR<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>が同時に、メチル基を表わす化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマーおよびエピマー、そのシス/トランス異性体ならびに医薬的に許容される塩基によるその付加塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】 式(I)において、R<sub>3</sub>がヒドロキシル基を表わし、そしてR<sub>1</sub>、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>が同時に、メチル基を表わす化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマーおよびエピマー、そのシス/トランス異性体ならびに医薬的に許容される塩基によるその付加塩である、請求項1に記載の化合物。

2

【請求項6】 式(I)において、R<sub>3</sub>がヒドロキシル基を表わし、R<sub>2</sub>がメチル基を表わし、そしてR<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>が同時に、メトキシ基を表わす化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマーおよびエピマー、そのシス/トランス異性体ならびに医薬的に許容される塩基によるその付加塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】 式(I)において、R<sub>1</sub>およびR<sub>4</sub>が同時に、ヒドロキシル基を表わし、そしてR<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>5</sub>が同時に、メチル基を表わす化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマーおよびエピマー、そのシス/トランス異性体ならびに医薬的に許容される塩基によるその付加塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】 式(I)において、R<sub>1</sub>およびR<sub>4</sub>が同時に、ヒドロキシル基を表わし、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が同時に、メトキシ基を表わし、そしてR<sub>5</sub>がメチル基を表わす化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマーおよびエピマー、そのシス/トランス異性体ならびに医薬的に許容される塩基によるその付加塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】 2, 3, 6-トリメチル-4-(2-メチルウンデカンアミド)フェノール、そのエナンチオマーおよび医薬的に許容される塩基によるその付加塩である、請求項1, 2または4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】 2, 3, 6-トリメチル-4-(2, 2-ジメチルウンデカンアミド)フェノールおよび医薬的に許容される塩基によるその付加塩である、請求項1, 2または4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】 2, 3, 6-トリメチル-4-(2-メチル-オクタデセンアミド)フェノール、そのエナンチオマー、そのシス/トランス異性体および医薬的に許容される塩基によるその付加塩である、請求項1, 2または4のいずれか一項に記載の化合物。

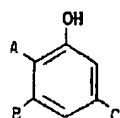
【請求項12】 2, 3, 6-トリメチル-4-(9, 12-オクタデカジエンアミド)フェノール、そのシス/トランス異性体および医薬的に許容される塩基によるその付加塩である、請求項1, 2または4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】 2, 3, 6-トリメチル-4-(6, 9, 12-オクタデカトリエンアミド)フェノール、そのシス/トランス異性体および医薬的に許容される塩基によるその付加塩である、請求項1, 2または4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項14】 式(I)で示される化合物の製造方法であって、原料物質として、下記式(II)で示される化合物を使用し:

## 【化2】

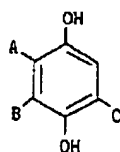
3



(II)

式中、置換基のA、BまたはCは、同一または異なり、直鎖状又は分枝鎖状 ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル基、あるいは直鎖状または分枝鎖状 ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ基を表わす、(1) 上記式(II)で示される化合物を塩基の存在の下にアルカリ金属過硫酸塩を存在させて、反応させ、次式(II/a)で示されるジフェノールを生成させ：

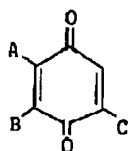
【化3】



(II/a)

式中、置換基A、BおよびCは上記と同一の意味を有する、この式(II/a)で示される化合物を酢酸媒質中で硝酸により処理し、次式(III)で示されるp-ベンゾキノンを生成させ：

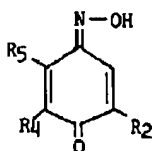
【化4】



(III)

式中、置換基A、BおよびCは上記と同一の意味を有する、この式(III)で示される化合物を次いで、式(I)において、 $R_1 = OH$ 基を有し、A、BおよびCが $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ によってそれぞれ置き換えられていてもよい化合物を得ることが望まれる場合には、塩酸媒質中でヒドロキシルアミンの存在の下に処理し、次式(IV)で示される化合物を生成させ：

【化5】

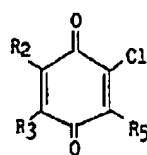


(IV)

式中、 $R_2$ 、 $R_4$ および $R_5$ は式(I)の場合と同一の意味を有する、式(I)において、 $R_1 = OH$ 基を有し、A、BおよびCが $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ によってそれぞれ置き換えられていてもよい化合物を得ることが望まれる場合には、水性媒質中で塩酸の存在の下に処理し、次いで硝酸の存在の下に処理し、下記式(V)で示される化合物を生成させ：

【化6】

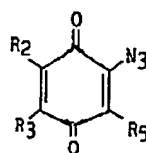
4



(V)

式中、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_5$ は式(I)の場合と同一の意味を有する、式(V)で示される化合物をナトリウムアジドの存在の下に反応させ、下記式(VI)で示される化合物を生成させる：

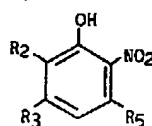
【化7】



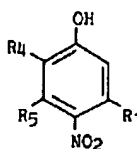
(VI)

式中、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_5$ は式(I)の場合と同一の意味を有する、あるいは(2)(a)式(I)において、 $R_1 = R_4 = OH$ 基を有し、A、BおよびCが $R_2$ 、 $R_3$ および $R_5$ によってそれぞれ置き換えられていてもよい化合物を得ることが望まれる場合には、または(b)式(I)において、 $R_1 = OH$ 基を有し、A、BおよびCが $R_4$ 、 $R_5$ および $R_1$ によってそれぞれ置き換えられている化合物を得ることが望まれる場合には、上記式(II)で示される化合物を塩酸媒質中で触媒として三硝酸ランタン6水和物を用いて、硝酸ナトリウムの存在の下に反応させ、下記の化合物(VII)と化合物(VIII)との混合物を生成させ、これらの化合物を慣用の技術によって分離し、

【化8】



(VII)



(VIII)

各式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ および $R_5$ は式(I)の場合と同一の意味を有する、この式(VII)で示される誘導体は塩基の存在の下に、アルカリ金属過硫酸塩の水溶液と反応させ、次いで濃硫酸により処理し、下記式(IX)で示される化合物を生成させ：

【化9】

5

6

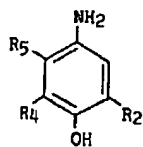


(IX)

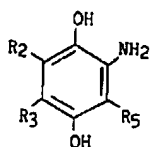
\*各式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $R_5$  は、式 (I) の場合と同一の意味を有する、これらの式 (X)、(XI) および (XII) で示される誘導体を不活性雰囲気の下で式 (XIII)

式中、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_5$  は式 (I) の場合と同一の意味を有する、上記式 (IV)、(VI)、(VIII) および (IX) で示される誘導体を接触水素添加に付し、下記の式 (X)、(XI) および (XII) で示される化合物を生成させ、これらの化合物は不活性雰囲気の下に保存し：

【化10】

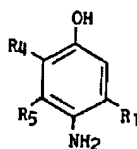


(X)



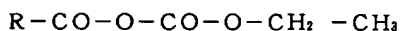
(XI)

20



(XII)

\*

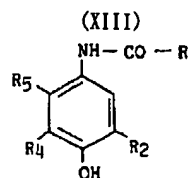


式中、 $R$  は式 (I) の場合と同一の意味を有する、で示される化合物と反応させるか、あるいは有機塩基の存在の下に、式 (XIV)

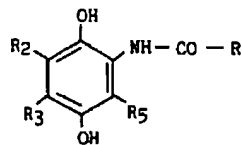


式中、 $R$  は式 (I) の場合と同一の意味を有する、で示される化合物と反応させ、式 (I) で示される一群の化合物を構成する下記式 (I/a)、(I/b) および (I/c) で示される化合物をそれぞれ生成させる：

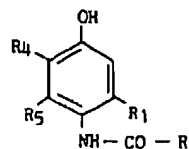
【化11】



(I/a)



(I/b)



(I/c)

これらの式 (I/a)、(I/b) および (I/c) で示される化合物は、慣用の精製技術によって精製し、必要に応じて、慣用の分離技術によって光学異性体またはシス/トランス

異性体を分離し、そしてまた所望により、医薬的に許容される塩基によりそれらの付加塩に変換する、ことからなる製造方法。

【請求項15】 活性成分として、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物を単独で、あるいは1種または2種以上の医薬的に許容される不活性で無毒性のベヒクルと組合せて含有する、異常脂肪血症およびアテローム性動脈硬化症の処置に有用な医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明の主題は、新規アシルアミノフェノール化合物、これらの化合物の製造方法およびこれらの化合物を含有する医薬組成物に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 多数のエチルアミノフェニル化合物は刊行物に記載されている。これらの化合物の一部はアシルC<sub>6</sub>A-コレステロール-アシル トランスフェラーゼ、すなわちACAT阻害性を示す。特許EP242610、US4716175、EP344425、EP384320またはUS4623662に記載されている化合物は特にこのような場合に含まれる。

【0003】

【発明の開示】 本発明の化合物は、アシルアミノフェノール環上に少なくとも3個の他の置換基を有することばかりでなく、またこれらの化合物の薬理学的および治療的性質の強度および特異性の点で、従来技術で開示されている化合物と異なっている。

【0004】 実際には、これらの化合物は、一方で、アシルC<sub>6</sub>A-コレステロール-アシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害活性を示し、そしてまた他方で、銅によって誘発される酸化的变化に係り、コレステロールの輸送を確実にする、低密度ヒトリポタンパク質 (LDL) の保護能力を示す。遊離コレステロールの細胞内エステル化に責任があるACAT活性は腸管細胞 (エンテロサイト) の部位に存在し、コレステロールの腸管吸収に重要な役割を演じる。

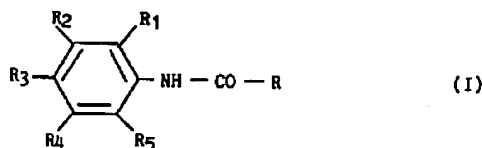
【0005】 ACAT活性は血管平滑筋細胞の部位および大食細胞にも見い出され、アテローム性動脈硬化血管病巣の形成に関与するこれらの細胞において、コレステロールエステルの蓄積に関係する。本発明の化合物のACAT活性阻害能力は、一方で、コレステロールの腸管吸収を減じることによって、コレステロールの血漿レベルの減少に対し、そしてまた他方で、血管壁におけるコレステロール エステルの蓄積を抑制することによって、アテローム性動脈硬化血管病巣の進行の制限に対し、これらの化合物に効力を与える。

【0006】 LDL類の酸化の変質は、アテローム性動脈硬化血管病巣の形成および拡大に係る重要なメカニズ

ムにも関与するものと見做される。従って、このLDL類の酸化の変質を抑制する性質は、全く有利な第二の治療活性を構成する。本発明の化合物の、この二重の活性は従来技術で開示された化合物には決して見い出されていなかったものであり、これらの化合物を種々のタイプの異常脂肪血症の処置に、およびまた異なる末梢、冠状動脈および脳動脈の部位のアテローム性動脈硬化症の処置に、医薬として使用できるようにする。

【0007】 さらに詳細には、本発明は下記の式 (I) で示される化合物、それらのエナンチオマー、ジアステレオアイソマーおよびエピマー、それらのシス/トランス異性体、ならびに医薬的に許容される塩基による、それらの付加塩に関するものである：

【化12】



20 式中、Rは、直鎖状または分子鎖状 (C<sub>8</sub> ~ C<sub>21</sub>) アルキル基、直鎖状または分子鎖状 1-[(C<sub>8</sub> ~ C<sub>21</sub>) アルキル] (C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>) シクロアルキル-1-イル基、または1~3個の二重結合を有する直鎖状または分枝鎖状 (C<sub>8</sub> ~ C<sub>21</sub>) アルケニル基を表わし、そして  
(イ) R<sub>3</sub> はヒドロキシルを表わし、R<sub>1</sub> およびR<sub>2</sub> は異なっており、それぞれ水素原子あるいは直鎖状または分枝鎖状 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル基を表わし、そしてR<sub>4</sub> およびR<sub>5</sub> は同一または異なり、それぞれ直鎖状または分枝鎖状 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル基あるいは直鎖状または分枝鎖状 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ基を表わすか、あるいは

(ロ) R<sub>1</sub> およびR<sub>4</sub> は同時に、ヒドロキシル基を表わし、そしてR<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> およびR<sub>5</sub> は、同一または異なり、それぞれ直鎖状または分枝鎖状 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル基あるいは直鎖状または分枝鎖状 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ基を表わす。

【0008】 医薬的に許容される塩基の中では、制限する意味を有していないものとして、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどをあげることができる。

40 【0009】 本発明はまた、式 (I) で示される化合物の製造方法に関するものであり、この方法は下記の方法からなる：次式(II)で示される原料物質を使用する：

【化13】

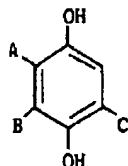


50 式中、置換基A、BまたはCは、同一または異なり、直鎖状または分枝鎖状 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル基、あるい

は直鎖状または分枝鎖状 ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ基を表わす、

【0010】(1) 上記式(II)で示される化合物を塩基の存在の下に、アルカリ金属過硫酸塩を存在させて反応させ、下記式(II/a)で示されるジフェノールを生成させ:

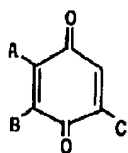
【化14】



(II/a)

式中、置換基A, BおよびCは上記と同一の意味を有する、この式(II/a)で示される化合物を酢酸媒質中で硝酸により処理し、下記式(III)で示されるp-ベンゾキノンを生成させる:

【化15】

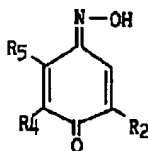


(III)

式中、置換基A, BおよびCは上記と同一の意味を有する、

【0011】式(I)において  $R_3 = OH$  基を有し、A, BおよびCは、 $R_6$ ,  $R_4$  および  $R_2$  によって、それぞれ置き換えられていてもよい化合物を得ることが望まれる場合には、この式(III)で示される化合物を次いで塩酸媒質中でヒドロキシルアミンの存在の下に処理し、下記式(IV)で示される化合物を生成させ:

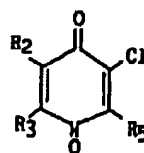
【化16】



(IV)

式中、 $R_2$ ,  $R_4$  および  $R_6$  は式(I)の場合と同一の意味を有する、あるいは式(I)において、 $R_1 = R_4 = OH$  基を有し、A, BおよびCが  $R_2$ ,  $R_3$  および  $R_5$  によって、それぞれ置き換えられていてもよい化合物を得ることが望まれる場合には、この式(III)で示される化合物を水性媒質中で塩酸の存在の下に処理し、次いで硝酸により処理し、下記式(V)で示される化合物を生成させる:

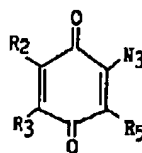
【化17】



(V)

式中、 $R_2$ ,  $R_3$  および  $R_5$  は、式(I)の場合と同一の意味を有する、この式(V)で示される化合物を次いで、ナトリウムアジドの存在の下に反応させ、下記式(VI)で示される化合物を生成させる:

【化18】



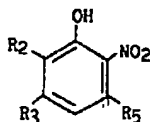
(VI)

式中、 $R_2$ ,  $R_3$  および  $R_5$  は式(I)の場合と同一の意味を有する、

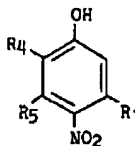
【0012】あるいは

(2) (イ) 式(I)において、 $R_1 = R_4 = OH$  基を有し、A, BおよびCが  $R_2$ ,  $R_3$  および  $R_5$  によりそれぞれ置き換えられていてもよい化合物を得ることが望まれる場合には、または(ロ) 式(I)において、 $R_3 = OH$  基を有し、A, BおよびCが  $R_4$ ,  $R_6$  および  $R_1$  によってそれぞれ置き換えられていてもよい化合物を得ることが望まれる場合には、上記式(II)で示される化合物を塩酸媒質中で、触媒として三硝酸ランタンを用い、硝酸ナトリウムの存在の下に反応させ、下記の化合物(VI)と化合物(VIII)との混合物を生成させ、これらの化合物を慣用の分離技術により分離する:

【化19】



(VII)



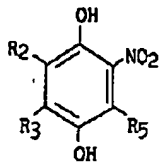
(VIII)

各式中、 $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  および  $R_6$  は式(I)の場合と同一の意味を有する、

【0013】この式(VII)で示される化合物は、塩基の存在の下に、アルカリ金属過硫酸塩の水性溶液と反応させ、次いで濃硫酸により処理し、下記式(IX)で示される化合物を生成させる:

【化20】

11



(IX)

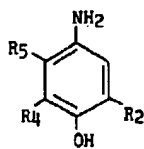
12

\*各式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $R_5$  は、式 (I) の場合と同一の意味を有する、上記式 (X)、(XI) および (XII) で示される誘導体は、不活性雰囲気の下に、式 (XIII)

式中、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_5$  は、式 (I) の場合と同一の意味を有する、

【0014】上記式 (IV)、(VI)、(VIII) および (IX) で示される化合物は接触水素添加に付し、下記式 (X)、(XI) および (XII) で示される化合物をそれぞれ生成させ、これらの化合物は不活性雰囲気の下に保存する：

【化21】

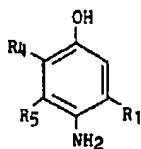


(X)



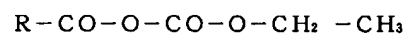
(XI)

20



(XII)

\*



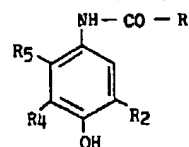
(XIII)

式中、 $R$  は式 (I) の場合と同一の意味を有する、で示される化合物と反応させるか、あるいは有機塩基の存在の下に、式 (XIV)

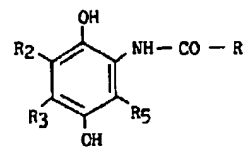


式中、 $R$  は式 (I) の場合と同一の意味を有する、で示される化合物と反応させ、式 (I) で示される一群の化合物を構成する下記式 (I/a)、(I/b) および (I/c) で示される化合物を生成させる：

【化22】

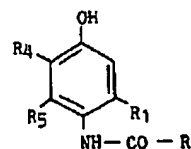


(I/a)



(I/b)

40



(I/c)

【0015】式 (I/a)、(I/b) および (I/c) で示される化合物は、慣用の精製技術によって、精製し、必要に応じて、慣用の分離技術によって光学異性体またはシス/トランス異性体を分離し、そしてまた所望により、医薬的



に許容される塩基により、それらの付加塩に変換する。

【0016】本発明の主題はまた、活性成分として、一般式(I)で示される化合物またはその医薬的に許容される塩基付加塩の1種を単独で、あるいは1種または2種以上の不活性で無毒性の賦形剤またはベヒクルと組合せて含有する医薬組成物に関するものである。本発明に係る医薬組成物の中では、経口、直腸、非経口または鼻投与に適するもの、単純錠剤または糖衣錠剤、舌下錠剤、サシエ剤、小包剤、硬質ゼラチンカプセル剤、舌下用製剤、トローチ剤、坐薬などをあげることができる。投与量は、患者の年齢および体重、疾患の種類および重篤度、ならびに投与経路によって変わる。一般的に、単位投与量は、24時間当りで1~3回の服用処置に対し、50~750mgの間で変わる。

【0017】

【実施例】次例は本発明を説明するものであり、本発明をいかなる点でも制限しようとするものではない。

製造例A

元素微分析：

	C%	H%	N%
計算値	59.66	6.12	7.73
実測値	60.07	6.34	7.77

2, 3, 5-トリメチル-4-ニトロフェノール

収率：18%

※

元素微分析：

	C%	H%	N%
計算値	59.66	6.12	7.73
実測値	59.58	6.17	8.06

【0018】例1： 4-(9-オクタデセンアミド)

-2, 3, 5-トリメチルフェノール、シス異性体

工程A： 2, 3, 5-トリメチル-4-アミノフェノール

製造例Aで得られる2, 3, 5-トリメチル-4-ニトロフェノール8ミリモルを無水テトラヒドロフラン20ml中の溶液として、低圧において、酸化白金50mgの存在の下に20℃で接触水素添加することにより、所望の生成物を得る。

工程B： 4-(9-オクタデセンアミド)-2, 3, 5-トリメチルフェノール、シス異性体

カルボエトキシ オレエートの懸濁液(この液は、オレイン酸8ミリモルを、-10℃において窒素雰囲気の下に、無水テトラヒドロフラン20ml中のトリエチルアミン8ミリモルを存在させて、エチル クロロホーマート8ミリモルと15分間反応させることによって調製する)を、5℃において窒素雰囲気の下に、前工程の溶液に加える。この反応混合物を20℃で1時間、攪拌する。溶媒を次いで蒸発させ、残留物を酢酸エチル50ml中に取る。この有機相を水で洗浄し、乾燥させ、次いで蒸発させる。所望の生成物がイソプロピルエーテル中の再結晶によって得られる。

\*下記の製造例は、本発明の化合物の合成方法において有用な中間体の生成を示すものである。2, 3, 5-トリメチル-6-ニトロフェノールおよび2, 3, 5-トリメチル-4-ニトロフェノールエチル エーテル900ml中に2, 3, 5-トリメチルフェノール300ミリモルを含有する溶液を、水300mlおよび37%塩酸180ml中に硝酸ナトリウム300ミリモルおよび三硝酸ランタン6水和物3ミリモルを含有し、激しく攪拌された溶液に、滴下して加え、この間、温度は6℃付近に維持する。この添加の後に、この反応混合物を20℃で4時間攪拌し、次いで沈降させた後に、この水性相を除去する。この有機相を水で洗浄し、乾燥させ、次いで蒸発させる。この残留物をシリカカラムでクロマトグラフィ処理し(溶出溶剤：ヘキサン/酢酸エチル：85/15)、2種の所望の生成物を得る。

2, 3, 5-トリメチル-6-ニトロフェノール

収率：38%

融点：77-78℃

\*

※融点：80-81℃

※

収率：72%

30 この例の工程Bを本発明の合成方法の方法Aとする。

【0019】例2： 2, 3, 6-トリメチル-4-ノナンアミドフェノール

工程A： 2, 3, 5-トリメチルヒドロキノ

水1リットル中に過硫酸カリウム100ミリモルを含有する溶液を20℃において攪拌しながら、10%水酸化ナトリウム溶液100ml中の2, 3, 5-トリメチルフェノール100ミリモルの溶液に、滴下して加える。20時間攪拌した後に、この反応混合物を濃硫酸で中性にし、生成された固形物を濾別する。残りの水性溶液を濃硫酸220mlをゆっくり加えることによって酸性にし、次いで80℃で30分間加熱する。生成された油状物をデカンテーションにより分離し、次いでエチルエーテルで抽出する。このエーテル相を乾燥させ、蒸発させ、次いで酢酸エチル中で再結晶させた後に、所望の生成物が得られる。

収率：93%

融点：172-174℃

【0020】工程B： 2, 3, 5-トリメチル-p-ベンゾキノ

50 前工程で得られた生成物80ミリモルの酢酸75ml中の

15

溶液を、16℃において、酢酸15ml中に硝酸3.8mlを含有する溶液を滴下して加えることによって、処理する。20℃で1時間攪拌した後に、この反応混合物を氷冷水350ml上に注ぎ入れる。沈殿物の形態で所望の生成物が得られる。この生成物を濾別し、氷冷水で洗浄し、次いで乾燥させる。

収率：95%

融点：29-30℃

元素微分析：

	C%	H%	10
計算値	71.98	6.71	
実測値	71.76	6.65	

【0021】工程C： 2, 3, 6-トリメチル-4-\*

元素微分析：

	C%	H%	N%
計算値	65.44	6.71	8.48
実測値	65.56	6.78	8.66

工程D： 2, 3, 6-トリメチル-4-アミノフェノール

工程E： 2, 3, 6-トリメチル-4-ノナンアミドフェノール

工程DおよびEは、例1の工程AおよびBと同一である。

【0022】例3： 2, 3-ジメトキシ-6-メチル-4-ノナンアミドフェノール

工程A： 2, 3-ジメトキシ-5-メチル-p-ベンゾキノ

例2の工程AおよびBに記載の方法と同一の方法を使用※

元素微分析：

	C%	H%	N%
計算値	54.82	5.62	7.10
実測値	54.45	5.57	7.21

工程D： 2, 3-ジメトキシ-6-メチル-4-アミノフェノール

工程E： 2, 3-ジメトキシ-6-メチル-4-ノナンアミドフェノール

工程DおよびEは例1の工程AおよびBと同一である。

【0023】例4： 2, 3, 6-トリメチル-4-(2-メチルウンデカンアミド)フェノール

工程A, BおよびC： 2, 3, 6-トリメチル-4-アミノフェノール

工程A, BおよびCは、例3に記載の工程A, BおよびCと同一である。

工程D： 2, 3, 6-トリメチル-4-(2-メチルウンデカンアミド)フェノール

前工程の溶液に、トリエチルアミン8ミリモルおよび2-メチルウンデカン酸クロライド8ミリモルを順次加える。20℃で一晩にわたり攪拌した後に、溶媒を蒸発させ、油状残留物をエチル エーテル75ml中に溶解する。このエーテル相を水で洗浄し、乾燥させ、次いで減

16

\*ヒドロキシミノ-p-ベンゾキノ

前工程で得られた生成物33ミリモルおよびヒドロキシルアミン塩酸塩33ミリモルを、2N塩酸340ml中で6時間還流させる。冷却後に沈殿を濾別し、水で洗浄し、次いでシクロヘキサンで洗浄し、所望の生成物を得る。

収率：85%

融点：185-186℃

※し、所望の生成物を得る。

工程C： 2, 3-ジメトキシ-6-メチル-4-ヒドロキシミノ-p-ベンゾキノ

前工程で得られた生成物88ミリモル、ヒドロキシルアミン塩酸塩158ミリモルおよび酢酸ナトリウム11ミリモルをメタノール160ml中に含有する混合物を、3時間還流させる。メタノールを蒸発させた後に、生成された沈殿を0℃で濾別することによって、所望の生成物を得る。

収率：68%

融点：141-142℃

圧の下に濃縮する。この残留物をイソプロピルエーテル中で再結晶させることによって、所望の生成物を得る。

収率：64%

この例の工程Dを本発明の合成方法の方法Bとする。

【0024】例1から4に記載の方法Aまたは方法Bの1つに従い、例1または2に記載の方法のいずれか一つによって製造された4-アミノフェノール誘導体を使用し、例5~35、ならびに例57および58の生成物を製造した。下記の表1に、使用された方法のAまたはB、ならびに収率、融点および元素微分析の結果を示す。

例5： 2, 3, 6-トリメチル-4-デカンアミドフェノール

例6： 2, 3, 6-トリメチル-4-ウンデカンアミドフェノール

例7： 2, 3, 6-トリメチル-4-ドデカンアミドフェノール

例8： 2, 3, 6-トリメチル-4-トリデカンアミ

ドフェノール

例9: 2, 3, 6-トリメチル-4-テトラデカンアミドフェノール

例10: 2, 3, 6-トリメチル-4-ヘキサデカンアミドフェノール

例11: 2, 3, 6-トリメチル-4-オクタデカンアミドフェノール

【0025】例12: 2, 3, 6-トリメチル-4-(2-メチルデカンアミド)フェノール

例13: 2, 3, 6-トリメチル-4-(2, 2-ジメチルデカンアミド)フェノール

例14: 2, 3, 6-トリメチル-4-(2, 2-ジメチルウンデカンアミド)フェノール

例15: 2, 3, 6-トリメチル-4-(2, 2-ジメチルドデカンアミド)フェノール

例16: 2, 3, 6-トリメチル-4-(2, 2-ジメチルトリデカンアミド)フェノール

例17: 2, 3, 6-トリメチル-4-(2, 2-ジメチルオクタデカンアミド)フェノール

例18: 2, 3, 6-トリメチル-4-(9-オクタデセンアミド)フェノール、シス異性体

例19: 2, 3, 6-トリメチル-4-(9-オクタデセンアミド)フェノール、トランス異性体

例20: 2, 3, 6-トリメチル-4-(2-メチル-9-オクタデセンアミド)フェノール、シス異性体

例21: 2, 3, 6-トリメチル-4-(9, 12-オクタデカジエンアミド)フェノール、シス、シス異性体

例22: 2, 3, 6-トリメチル-4-(9, 12, 15-オクタデカトリエンアミド)フェノール

例23: 2, 3, 6-トリメチル-4-(6, 9, 12-オクタデカトリエンアミド)フェノール

【0026】例24: 2, 3, 5-トリメチル-4-ウンデカンアミドフェノール

例25: 2, 3, 5-トリメチル-4-テトラデカンアミドフェノール

例26: 2, 3, 5-トリメチル-4-オクタデカンアミドフェノール

\*

## 元素微分析:

	C%	H%	N%
計算値	54.82	5.62	7.10
実測値	54.68	5.62	7.30

【0028】工程B: 2-アミノ-3, 5, 6-トリメチルヒドロキノン

工程Aで得られた生成物の接触水素添加を、例1の工程Aに記載の方法と同一の方法に従って行なう。

工程C: 3, 5, 6-トリメチル-2-ノンアンアミドヒドロキノン

使用法は、例1の工程Bに記載の方法Aである。

【0029】次例の化合物は、例36の初めの2工程に

\*例27: 2, 3, 5-トリメチル-4-(9, 12-オクタデカジエンアミド)フェノール、シス、シス異性体

例28: 2, 3-ジメトキシ-6-メチル-4-デカンアミドフェノール

例29: 2, 3-ジメトキシ-6-メチル-4-ウンデカンアミドフェノール

例30: 2, 3-ジメトキシ-6-メチル-4-ドデカンアミドフェノール

例31: 2, 3-ジメトキシ-6-メチル-4-トリデカンアミドフェノール

例32: 2, 3-ジメトキシ-6-メチル-4-テトラデカンアミドフェノール

例33: 2, 3-ジメトキシ-6-メチル-4-ヘキサデカンアミドフェノール

例34: 2, 3-ジメトキシ-6-メチル-4-オクタデカンアミドフェノール

例35: 2, 3-ジメトキシ-6-メチル-4-(9-オクタデセンアミド)フェノール、シス異性体

【0027】例36: 3, 5, 6-トリメチル-2-ノンアンアミドヒドロキノン

工程A: 3, 5, 6-トリメチル-2-ニトロヒドロキノン

水1100ml中に過硫酸カリウム97ミリモルを含有する溶液を20℃で攪拌しながら、10%水酸化ナトリウム溶液195ml中に2, 3, 5-トリメチル-6-ニトロフェノール(この化合物は製造例Aで得られる)97ミリモルを含有する溶液に滴下して加える。20時間攪拌した後に、この反応混合物を濃硫酸により中性にする。生成された固形物を濾別する。残りの水性溶液を濃硫酸200mlの添加により酸性にし、次いで70℃で30分間加熱する。生成された油状物をデカンテーションにより採取し、エチル エーテルで抽出する。このエーテル相を乾燥させ、蒸発させ、次いで酢酸エチル/ヘキサン混合物中で再結晶させた後、所望の生成物を得る。

収率: 85%

融点: 105-106℃

記載の方法と同一の方法に従い、そしてまた工程Cにおいて、表IIに指定されている方法Aまたは方法Bのうちの1つを使用し、合成した。表IIは、得られた生成物の収率、融点および元素微分析の結果を含んでいる。

【0030】例37: 3, 5, 6-トリメチル-2-デカンアミドヒドロキノン

例38: 3, 5, 6-トリメチル-2-ウンデカンアミドヒドロキノン

例39: 3, 5, 6-トリメチル-2-ドデカンアミドヒドロキノン

例40: 3, 5, 6-トリメチル-2-トリデカンアミドヒドロキノン

例41: 3, 5, 6-トリメチル-2-テトラデカンアミドヒドロキノン

例42: 3, 5, 6-トリメチル-2-ヘキサデカンアミドヒドロキノン

例43: 3, 5, 6-トリメチル-2-オクタデカンアミドヒドロキノン

例44: 3, 5, 6-トリメチル-2-(2, 2-ジメチルオクタデカンアミド)ヒドロキノン

例45: 3, 5, 6-トリメチル-2-(9-オクタデセンアミド)ヒドロキノン、シス異性体

例46: 3, 5, 6-トリメチル-2-(9-オクタデセンアミド)ヒドロキノン、トランス異性体

例47: 3, 5, 6-トリメチル-2-(9, 12-オクタデカジエンアミド)ヒドロキノン

例48: 3, 5, 6-トリメチル-2-(9, 12, 15-オクタデカトリエンアミド)ヒドロキノン

【0031】例49: 5, 6-ジメトキシ-3-メチ\*

元素微分析:

	C%	H%	N%
計算値	49.90	4.19	16.37
実測値	49.74	4.13	16.24

【0032】工程C: 2, 3-ジメトキシ-5-アジド-6-メチル-p-ベンゾキノン水30ml中にナトリウムアジド37ミリモルを含有する溶液を、95%エタノール80ml中に前工程で得られた生成物18.5ミリモルを含有する溶液に加える。室温で1時間攪拌した後に、この反応混合物を氷冷水300ml上に注ぎ入れ、※

元素微分析:

	C%	H%	N%
計算値	48.42	4.04	18.83
実測値	48.31	4.10	18.64

工程D: 5, 6-ジメトキシ-3-メチル-2-ドデカンアミドヒドロキノン

例1の工程Bと同様の方法を行なうが、オレイン酸の代わりにラウリン酸を使用することによって、所望の生成物が得られる。

収率: 84%

【0033】次例の化合物を、例48の初めの3工程に記載の方法と同一の方法に従い、工程Dにおいて、表IIに指定されている方法Aまたは方法Bのうちの1つを使用し、合成した。表IIはまた、得られた生成物の収率、融点および元素微分析の結果を含んでいる。

【0034】例50: 5, 6-ジメトキシ-3-メチル-2-ドデカンアミドヒドロキノン

例51: 5, 6-ジメトキシ-3-メチル-2-ウンデカンアミドヒドロキノン

\*ル-2-ドデカンアミドヒドロキノン

工程A: 2, 3-ジメトキシ-6-メチル-p-ベンゾキノン

この工程は例2の工程Aと同一である。

工程B: 2, 3-ジメトキシ-5-クロロ-6-メチル-p-ベンゾキノン37%塩酸300mlおよび水100ml中に、工程Aで得られた生成物270ミリモルを含有する懸濁液を室温で3時間攪拌する。この懸濁液を次いで、氷冷水1リットル上に注ぎ入れ、エチルエーテルにより抽出する。このエーテル相を塩化ナトリウム飽和水溶液により、中性まで洗浄し、次いで蒸発させる。この残留物を0℃に冷却したエーテル1リットルに取り、硝酸35mlにより3時間処理する。10℃で1時間攪拌した後に、この混合物を氷冷水1リットル上に注ぎ入れ、次いでエチルエーテルにより抽出する。この水性相を塩化ナトリウム飽和溶液100mlで洗浄し、乾燥させ、次いで濃縮する。この残留物をシクロヘキサン中で再結晶させた後に、所望の生成物が得られる。

収率: 70%

融点: 66-68℃

※エーテルで抽出する。このエーテル相を乾燥させ、次いで濃縮する。この残留物をシクロヘキサン中で再結晶させることによって、所望の生成物が得られる。

収率: 87%

融点: 48-50℃

例52: 5, 6-ジメトキシ-3-メチル-2-トリデカンアミドヒドロキノン

例53: 5, 6-ジメトキシ-3-メチル-2-テトラデカンアミドヒドロキノン

例54: 5, 6-ジメトキシ-3-メチル-2-ヘキサデカンアミドヒドロキノン

例55: 5, 6-ジメトキシ-3-メチル-2-オクタデカンアミドヒドロキノン

例56: 5, 6-ジメトキシ-3-メチル-2-(9-オクタデセンアミド)ヒドロキノン

例57: 2, 3, 6-トリメチル-4-[(1-デシル-シクロペンター-1-イル)カルボキシアミド]フェノール

例58: 2, 3, 6-トリメチル-4-(2-メチル-9, 12-オクタデカジエンアミド)フェノール、シ

ス、シス異性体。  
[0035]

21

(12)

特開平4-327564

22

\* [表1]

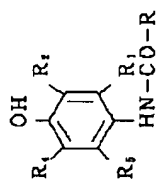
\*

例番号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R	方法	収率 (%)	融点 (°C)	元素微分析			
									C%	H%	N%	
1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> , -CH=CH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> , - (シス)	A	72	107-108	計算値 実測値	78.02 77.99	10.01 10.71	3.37 3.40
2	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> , - (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> , -	A	69	143-145	計算値 実測値	74.18 73.84	10.03 10.03	4.81 4.74
3	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> , - (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> , -	A	63	61-62	計算値 実測値	68.84 68.61	9.04 8.97	4.33 4.20
4	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> , - (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> , -CHCH <sub>3</sub> , -	B	64	149-151	計算値 実測値	75.63 75.10	10.58 10.51	4.20 4.24
5	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> , - (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> , -	A	77	136-138	計算値 実測値	74.71 74.44	10.23 10.13	4.59 4.78
6	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> , - (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> , -	A	82	142-144	計算値 実測値	75.19 75.28	10.41 10.31	4.38 4.32
7	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> , - (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> , -	A	80	137-140	計算値 実測値	75.63 75.51	10.58 10.55	4.20 4.23
8	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> , - (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> , -	A	80	140-141	計算値 実測値	76.03 76.12	10.73 10.64	4.03 4.05
9	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> , - (CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> , -	A	77	142-144	計算値 実測値	76.40 76.05	10.87 10.97	3.87 4.13

[表2]

[0036]

表 1



23

24

表 I (つづき1)

例番号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R	方法	収率 (%)	融点 (°C)	元素分析		
									C%	H%	N%
10	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> -	A	79	135-138	計算値 77.07 実測値 76.85	11.12 10.97	3.99 3.51
11	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>18</sub> -	A	80	138-140	計算値 77.64 実測値 77.31	11.34 11.40	3.85 3.83
12	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> - CHCH <sub>3</sub> -	B	68	148-150	計算値 75.19 実測値 74.97	10.41 10.40	4.28 4.71
13	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> - C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	B	58	68-71	計算値 75.63 実測値 75.63	10.58 10.49	4.20 4.30
14	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> - C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	B	63	87-89	計算値 76.03 実測値 75.67	10.73 10.34	4.03 4.50
15	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> - C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	B	60	75-76	計算値 76.40 実測値 76.30	10.87 10.77	3.87 4.11
16	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> - C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	B	58	80-82	計算値 76.75 実測値 76.55	11.00 11.40	3.73 4.00
17	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> - C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	B	64	79-81	計算値 78.15 実測値 78.41	11.53 11.52	3.14 3.02
18	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> - CH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> - (シス)	A	57	125-127	計算値 78.02 実測値 77.97	10.91 10.99	3.37 3.64
19	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> - CH=CH - (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> - (トランス)	A	59	127-129	計算値 78.02 実測値 78.15	10.91 10.94	3.37 3.31

[0037]

40 [表3]

25

26

表 I (つづき2)

例番号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R	方法	収率 (%)	融点 (°C)	元素分析			
									C%	H%	N%	
20	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> - CH=CH - (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> - CH (CH <sub>3</sub> ) - (シス)	B	55	125-127	計算値 実測値	78.27 78.04	11.03 10.95	3.26 3.20
21	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - (CH <sub>2</sub> - CH=CH) <sub>2</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> - (シス, シス)	A	68	130-132	計算値 実測値	78.40 78.11	10.48 10.45	3.39 3.67
22	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> - CH=CH) <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -	A	66	117-118	計算値 実測値	78.78 78.91	10.04 10.23	3.40 3.55
23	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> - CH=CH) <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	A	71	106-109	計算値 実測値	78.78 77.93	10.04 9.88	3.40 3.91
24	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -	A	67	118-120	計算値 実測値	75.19 75.10	10.49 10.42	4.88 4.58
25	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> -	A	74	122-124	計算値 実測値	76.40 76.39	10.87 10.97	3.87 3.77
26	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> -	A	72	123-125	計算値 実測値	77.64 77.68	11.34 11.52	3.35 3.40
27	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> - CH=CH) <sub>2</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> - (シス, シス)	A	59	102-104	計算値 実測値	78.40 77.81	10.48 10.42	3.38 3.28
28	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -	A	64	72-73	計算値 実測値	67.63 67.27	9.28 9.24	4.15 4.11


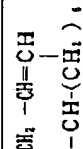
[0038]

40 [表4]

27

28

表 I (つづき3)

例番号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R	方法	収率 (%)	融点 (°C)	元素微分析			
										計算値 実測値	C%	H%	N%
29	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -	A	68	73-75	計算値 実測値	68.34 68.30	9.46 9.37	3.98 4.13
30	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -	A	68	82-83	計算値 実測値	69.01 68.65	9.65 9.65	3.83 3.91
31	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -	A	65	76-78	計算値 実測値	69.62 69.41	9.83 9.83	3.65 3.87
32	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> -	A	62	87-90	計算値 実測値	70.19 69.45	9.99 9.84	3.56 3.77
33	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> -	A	69	93-95	計算値 実測値	71.22 70.87	10.28 10.06	3.32 3.35
34	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> -	A	75	97-98	計算値 実測値	72.12 71.78	10.54 10.53	3.11 3.14
35	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> - CH=CH - (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> - (シス)	A	78	54-58	計算値 実測値	72.44 72.28	10.13 9.95	3.13 3.21
57	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<div style="text-align: center;"> CH<sub>3</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub></div>	B	53	99-101	計算値 実測値	77.47 77.33	10.88 11.05	3.81 3.79
58	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<div style="text-align: center;"></div>	A	68	120-122	計算値 実測値	78.64 78.48	10.61 10.76	3.28 3.47

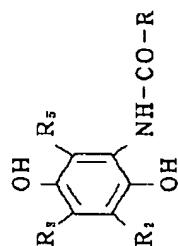
[0039]

40 [表5]



[0040]

表 II



例番号	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R	方法	収率 (%)	融点 (°C)	元素微分析			
								C%	H%	N%	
36	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -	A	77	174-178	計算値 70.32 実測値 70.71	9.51 9.56	4.56 4.62	
37	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -	A	72	165-167	計算値 70.99 実測値 70.70	9.72 9.65	4.36 4.30	
38	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	A	80	157-159	計算値 71.60 実測値 71.66	9.91 9.95	4.17 4.34	
39	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -	A	82	159-162	計算値 72.17 実測値 71.81	10.09 9.99	4.01 4.07	
40	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -	A	78	155-157	計算値 72.69 実測値 73.21	10.26 10.23	3.85 3.74	
41	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> -	A	84	162-163	計算値 73.17 実測値 73.25	10.41 10.76	3.71 3.77	

40 【表6】

表 II (つづき1)

例番号	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R	方法	収 率 (%)	融 点 (°C)	元 素 微 分 析			
								C%	H%	N%	
42	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> -	A	82	158-160	計算値 74.03	10.69	3.45	
								実測値 73.84	10.66	3.41	
43	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>18</sub> -	A	80	153-155	計算値 74.78	10.92	3.23	
								実測値 74.65	11.08	3.21	
44	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> - C (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	B	66	108-110	計算値 75.44	11.13	3.03	
								実測値 75.27	11.19	2.97	
45	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> - CH=CH - (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> - (シス)	A	76	155-158	計算値 75.13	10.51	3.24	
								実測値 75.19	10.49	3.01	
46	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> - CH=CH - (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> - (トランス)	A	81	178-180	計算値 75.13	10.51	3.24	
								実測値 75.55	10.58	3.18	
47	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> - CH=CH) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> - (シス, シス)	A	71	162-164	計算値 75.48	10.09	3.26	
								実測値 75.56	9.94	3.00	
48	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> - CH=CH) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -	A	68	132-134	計算値 75.84	9.66	3.28	
								実測値 76.17	9.73	3.28	
49	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -	A	84	86-88	計算値 66.11	9.25	3.67	
								実測値 65.91	9.21	3.50	

表 II (つづき2)

例番号	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R	方法	収率 (%)	融点 (°C)	元素分析			
								C%	H%	N%
50	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	A	80	90-92	計算値 実測値	64.56 64.58	8.84 8.87	3.95 3.98
51	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	A	76	95-96	計算値 実測値	65.37 65.24	9.05 8.99	3.81 3.77
52	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	A	82	99-102	計算値 実測値	66.81 66.81	9.43 8.99	3.54 3.38
53	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	A	84	101-103	計算値 実測値	67.45 67.29	9.60 9.63	3.42 3.64
54	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	A	81	107-109	計算値 実測値	68.62 68.81	9.90 9.90	3.20 3.31
55	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	A	79	108-110	計算値 実測値	69.64 69.79	10.17 10.30	3.01 2.95
56	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	A	68	85-87	計算値 実測値	69.94 70.33	9.78 9.90	3.02 3.23

【0042】本発明の誘導体の薬理学的試験  
本発明の化合物の阻害活性を、一方で大食細胞ラインのアシルCoA-コレステロール-アシル トランスフェラーゼ (ACAT) に対して、およびまた他方で、硫酸銅によってインビトロで生じたLDL類の酸化的変質に関して証明した。

【0043】例58: ACATの測定  
本発明の化合物のACATに対する作用は、MAZIERE等によって開示された技法 (Atherosclerosis, 81, 151~160頁, 1990年) にしたがって、大食細胞ラインJ774を用いて、インビ

40 口実験試験によって証明された。この試験は、放射性オレイル酵素Aを大食細胞J774ホモジネートの存在の下にインキュベートした後に生成される放射性標識コレステロール オレエートの量を測定することによって、遊離細胞内コレステロールのオレイン酸によるエステル化を阻止する化合物の効力を評価することからなる。被験化合物または偽薬は、 $10^{-5}$  Mの濃度で24時間、大食細胞の存在の下にインキュベートする。偽薬の存在の下にインキュベートした大食細胞のACAT活性に対して、被験化合物の存在の下にインキュベートした大食細胞のACAT活性を計算することによって、これらの化

合物の効力を評価し、阻害%で表わす。

【0044】これらの条件の下に、本発明の化合物は、大食細胞のACAT阻害活性を示し、その阻害作用は90%より大に達することができた。次例の化合物に関して、特に下記の結果が得られた：

例4： 91%阻害

例14： 92%阻害

例15： 93%阻害

例16： 96%阻害

例20： 95%阻害

例21： 90%阻害

例23： 94%阻害

例57： 98%阻害

例58： 97%阻害

【0045】この活性はいずれも、2種の対照化合物：2, 4, 6-トリメトキシ- (9- (Z) -オクタデセンアミド) ベンゼン (対照1) および2, 4, 6-トリメトキシ- (2, 2-ジメチルドデカンアミド) ベンゼン (対照2) に係り測定された活性に比較して格別大きい。これらの対照化合物は、同一条件の下に、75%の阻害を示すにすぎない。上記試験で得られた本発明の例20の化合物および上記対照1および2の化合物の $IC_{50}$ 値を、図1にグラフで示す。このグラフから明らかなように、例20の化合物の $IC_{50}$ は $2 \times 5 \times 10^{-7} M$ であるのに対し、対照化合物の $IC_{50}$ はそれぞれ、 $3 \times 10^{-6} M$  (対照1) および $6 \times 10^{-6} M$  (対照2) に等しい。

【0046】例59： 硫酸銅によるLDL類の変質  
ヒトLDLを硫酸銅 ( $5 \times 10^{-6} M$ ) の存在の下に、被験化合物 ( $10^{-7} \sim 10^{-4} M$  の濃度) とともに、または被験化合物の不存在下に、24時間インキュベートする。インキュベーションの後に、PARTHASARATHY等により開示された技法 (J. Clin. Invest., 77, 641~644頁, 1986年) に従い、脂質過酸化の生成物の1種であるマロンジアルデヒド (MDA) の生成によって、およびまた寒天ゲル上に\*

2, 3, 6-トリメチル-4- (2-メチル-9-オクタデセンアミド) フェノール (シス異性体)	50 g
ヒドロキシ プロピル セルロース	2 g
小麦デンプン	10 g
乳糖	100 g
ステアリン酸マグネシウム	3 g
タルク	3 g

【0051】

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、例58に記載のACAT活性試験の結果を示すグラフである。

【図2】図2は、例59に記載の硫酸銅によるLDL類

\*おける電気泳動によって、LDL類の過酸化を評価する。被験化合物の活性は、対照に対して、MDA生成を50%減じる濃度 ( $IC_{50}$ ) を計算することによって評価する。

【0047】本発明の化合物は、比較化合物として使用したプロブコール (probucol) の抗酸化活性に匹敵できる抗酸化活性をヒトLDL類に対して示す。また、本発明の化合物の $IC_{50}$ 値は $3 \times 10^{-6} \sim 5 \times 10^{-6} M$ であるのに対し、上述のACAT阻害性の対照化合物 (対照1および対照2) のこの活性は完全に欠落している。上記試験において、例20の化合物、プロブコールおよび対照化合物 (対照1および対照2) に係り得られた結果を図2にグラフで示す。

【0048】例60： コレステロール過剰血症のハムスターにおける本発明の化合物の効果

Syrianゴールデン ハムスターに3週間、0.2%コレステロール過剰血症誘発食餌を与えた。これらのハムスターを次いで、被験化合物用の担体によって (対照群)、または比較化合物によって、または被験化合物によって、10mg/kg/日の投与量で2週間、経口処置した。この処置の終了時点で、血漿中の総コレステロールを測定した。

【0049】結果：コレステロールに富む食餌を与えられたハムスターは、正常食餌を与えられたハムスターに比較して、血漿コレステロール レベルの100%増加を、安定状態で示した。例20の化合物を10mg/kgの一日薬用量で経口投与すると、優れたコレステロール低下活性を示し、15日間の処置の終了時点で、コレステロール過剰血症の動物のコレステロール レベルを正常にする。この活性は、同一条件の下に試験された対照化合物 (対照1および対照2) の活性に比較して格別に高い。これらの結果を図3にグラフで示す。

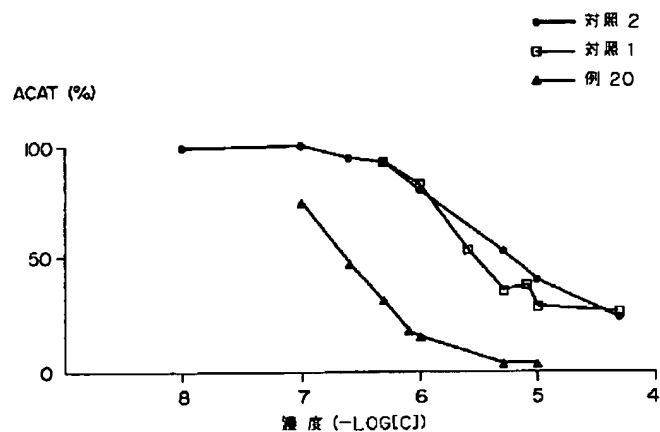
【0050】例61： 医薬組成物

錠剤： 活性成分を50mgの用量で含有する錠剤1000個のための調剤処方。

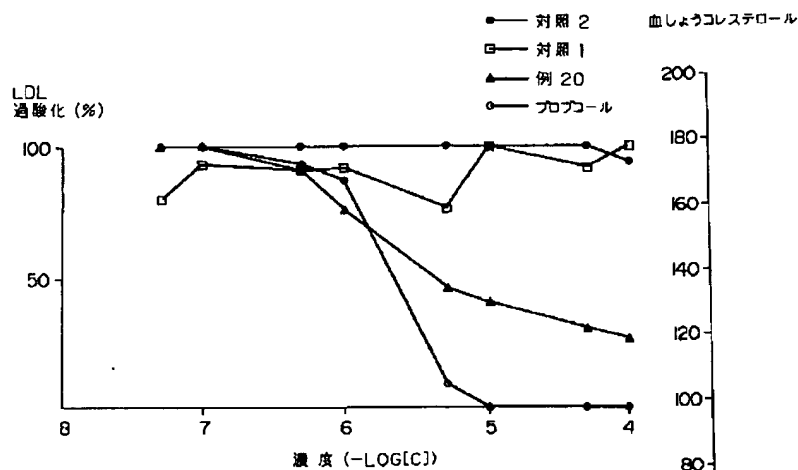
変質に係る試験の結果を示すグラフである。

【図3】図3は、例60に記載のコレステロール過剰血症ハムスターにおける血漿コレステロール レベルの比較結果を示すグラフである。

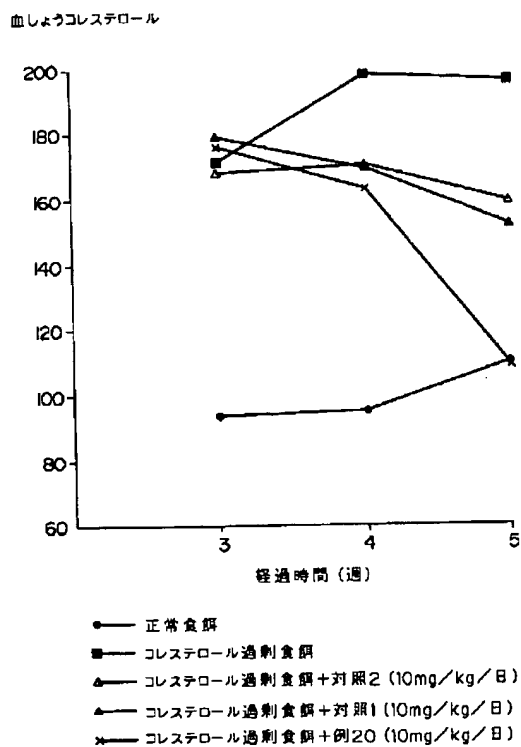
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

C 0 7 C 233/60

識別記号

庁内整理番号

7106-4H

F I

技術表示箇所

(72)発明者 アルベル ルナエル  
フランス国トリエル スル セーヌ, アレ  
デ マルチネ 20

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**